

0719590-1

на правах рукописи

ПАШАГИН АЛЕКСАНДР ВЛАДИМИРОВИЧ

**1,3-ДИОКСАЦИКЛАНЫ ИЗ 2,3-ЭПОКСИСПИРТОВ.  
НОВЫЕ АСПЕКТЫ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ.**

02.00.03 - органическая химия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Казань - 2000

Работа выполнена в Институте органической и физической химии имени А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук.

Научные руководители:

доктор химических наук,  
заведующий лабораторией  
Бредихин А.А.  
кандидат химических наук,  
старший научный сотрудник  
Бредихина З.А.

Официальные оппоненты:

доктор химических наук,  
ведущий научный сотрудник  
Казакова Э. Х.  
кандидат химических наук,  
доцент Мовчан А.И.

НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА  
КФУ



0000947802

Ведущая организация: Казанский государственный технологический университет

Защита диссертации состоится 20 декабря 2000 года в 14 часов на заседании специализированного диссертационного совета К 053.29.02 по химическим наукам Казанского государственного университета по адресу: г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18, НИХИ им. А.М. Бутлерова, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Казанского государственного университета.

Отзыв на автореферат просим присылать по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18, КГУ, Научная часть.

Автореферат разослан 20 ноября 2000 года.

Ученый секретарь диссертационного Совета,  
кандидат химических наук

Федотова Н.Р.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Среди широкого спектра возможностей использования одного из популярных оксиранов - 2,3-эпоксипропан-1-ола (глицидола), - многообещающей выглядит перспектива исследования реакций гетероциклизации глицидола с активными геминальными дихлоридами. Недавно найденный метод получения 1,3-диоксагетероцикланов из глицидола и дихлоридов  $\text{XCl}_2$  отработан прежде всего на примере получения 1,3,2-диоксафосфоланов (циклических хлорфосфитов, фосфонатов, фосфатов и т.п.) и 1,3-диоксоланов (циклических ортоэфиров). Стереохимия процесса гетероциклизации собственно глицидола изучалась только на примере дихлорпроизводных соединений фосфора. Поэтому особое внимание в нашей работе уделено стереохимическим особенностям протекания изучаемых реакций, трехмерному строению получаемых продуктов, направленному синтезу соединений заданной конфигурации. Учитывая тенденции современной химической науки, а именно первостепенное внимание к стереохимическим проблемам в целом и задачам стереоселективного органического синтеза в частности, выполненная нами работа представляется актуальной.

Целью работы является расширение рамок нового общего метода синтетического использования глицидолов, привлечение новых типов реагентов, содержащих в своем составе две активные связи  $\text{X-Cl}$  ( $\text{X} = \text{C}, \text{P}, \text{S}$ ), выявление регио- и стереохимических особенностей процесса и изучение возможностей дальнейшего синтетического использования образующихся аддуктов - 1,3,2-диоксакарбо- и 1,3,2-диоксагетероцикланов - для получения практически полезных соединений.

Научная новизна. В работе систематически исследованы взаимодействия глицидола с разнообразными активными геминальными дихлоридами, алкилди-хлорфосфитами, фосгеном, тионил- и сульфурилхлоридами, приводящие к циклическим структурам: фосфитам, карбонатам, сульфитам и сульфатам, которые ранее подобными методами не получались. Впервые было показано, что при внутримолекулярном раскрытии оксиранового цикла глицидолов геминальными дихлоридами, наряду с атакой атома  $\text{Cl}$  по терминальному атому углерода с образованием 5-членных аддуктов, реализуется атака атома  $\text{Cl}$  на  $\text{C-2}$  атом глицидола с образованием региоизомерных 6-членных аддуктов. Впервые доказано, что взаимодействие глицидолов с активными геминальными дихлоридами -  $\text{SOCl}_2$ ,

$\text{SOCl}_2$ , протекает стереоселективно со строгим сохранением конфигурации C-2 атома исходных 2,3-эпоксиспиртов и преимущественно с обращением конфигурации C-3 атома глицидолов, обладающих центром хиральности при терминальном атоме углерода. В опровержение укоренившейся точки зрения нами показано, что циклические продукты взаимодействия глицидола с  $\text{SOCl}_2$  - 4-хлорметил-2-оксо-1,3,2-диоксатиоланы в реакциях с нуклеофилами феноксильного ряда подвергаются замещению атома хлора в хлорметильном заместителе с сохранением тиолового цикла. Наконец, впервые исследована возможность гетероциклизации глицидола не только с геминальными, но и с бицивальным дихлоридом - оксалилхлоридом, в результате чего были получены циклические оксалаты - соединения, ранее получавшиеся менее эффективными методами.

**Практическая значимость работы.** На основе разработанных нами синтетических приемов были установлены новые способы получения специфически замещенных 1,3-диоксоланов (циклических карбонатов), 1,3,2-диоксафосфоланов (циклических фосфитов), 1,3,2-диоксатиоланов (циклических сульфитов), 5-хлорметил-1,4-диоксан-2,3-дионов (циклических оксалатов). Предложена новая схема превращения 4-хлорметил-2-оксо-1,3,2-диоксатиоланов, синтетических аналогов эпихлоргидрина, в практически значимый класс соединений 4-арил-оксиметил-2-оксо-1,3,2-диоксатиоланы (циклические арилоксиметилсульфиты). Разработаны новые синтетические подходы (через циклические арилоксиметилсульфиты) к получению лекарственных соединений сердечно-сосудистого назначения - нестероидных  $\beta$ -адреноблокаторов класса алкиламиноарилоксипропанолов.

**Апробация работы.** Материалы диссертации были представлены на итоговых конференциях Казанского Центра РАН (Казань, 1999-2000 г.г.), XX Всероссийской конференции по химии и технологии органических соединений серы (Казань, 1999 г.), Международной научной конференции "Органический синтез и комбинаторная химия" (Москва, Звенигород, 1999).

**Публикации.** По материалам диссертации имеется 6 публикаций, в том числе 4 статьи в центральных российских и международных изданиях, и 2 тезисов докладов на российской и международной конференциях.

**Объем и структура диссертации.** Работа оформлена на 129 страницах, содержит 9 таблиц, 6 рисунков и 57 схем. Она состоит из введения, 3-х глав, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 163 наименования. Глава 1,



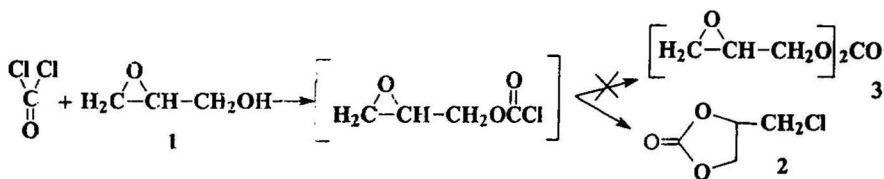
состоящая из 3-х разделов, представляет собой литературный обзор методов синтеза 1,3-диоксациклопентанов, содержащих 2-карбо- или 2-гетероатомный фрагмент. В главе 2, состоящей из 3-х разделов, представлены и обсуждаются результаты собственных исследований гетероциклизации глицидола с активными дихлоридами, а также данные по изучению дальнейших химических трансформаций образующихся 1,3-диоксацикланов. Соответствующие разделы второй главы начинаются краткими литературными справками, в которых отражены имеющиеся на сегодняшний день сведения о химических свойствах 1,3-диоксацикланов и их производных и о результатах взаимодействия соответствующих дихлоридов с 2,3-оксиранметанолами и функционально близкими им соединениями. Глава 3 представляет собой описание проведенного эксперимента. В приложении к диссертации приложены некоторые спектры ЯМР соединений, полученных в работе.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. 1,3-Диоксакарбоцикланы.

#### 1.1. Взаимодействие глицидолов с фосгеном.

Продукт двойного замещения атомов хлора в молекуле фосгена на глицидильный остаток, диглицидилкарбонат (3), нам не удалось получить ни пропуская газообразный фосген в избыток глицидола (1) в смеси с триэтиламином, ни путем прикапывания к подобной смеси раствора фосгена в хлористом метиле, ни при обратном порядке смешивания реагентов. Во всех случаях единственным выделенным продуктом являлся 4-хлорметил-1,3-диоксолан-2-он (2). Образование в реакции глицидола с фосгеном единственного пятичленного карбоната (2) (рацемического, в случае использования рацемического глицидола) свидетельствует о высокой региоселективности раскрытия эпоксидного кольца в условиях описываемой реакции.



Для выяснения стереохимических особенностей мы исследовали взаимодействие фосгена со скалемическим глицидолом, имеющем заместитель в третьем положении, а именно, с (2*S*,3*S*)-3-фенил-2,3-эпоксипропан-1-олом (4).

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  перегнанной реакционной смеси после взаимодействия фосгена с эпоксиалколем (4) обнаруживаются сигналы двух основных продуктов в соотношении 7:1. При обработке смеси эфиром более 65% основного продукта удается выделить в кристаллическом виде. Исследование его методом рентгеноструктурного анализа подтвердило строение аддукта как пятичленного карбоната, а исследование аномального рассеяния кристаллом рентгеновского излучения позволило определить абсолютную конфигурацию молекулы, и таким образом идентифицировать основной изомер как (4*S*)-4-((1*R*)-1-фенил-1-хлорметил)-1,3-диоксолан-2-он (5).

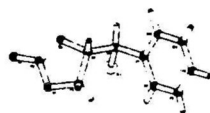
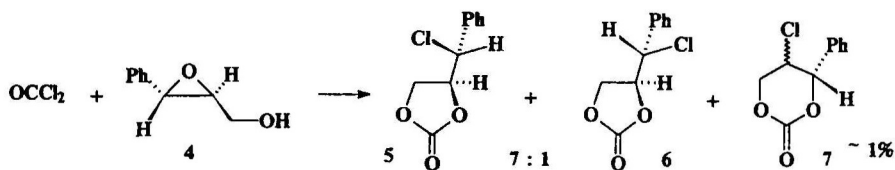


РИС. 1. Геометрия соединения (5)

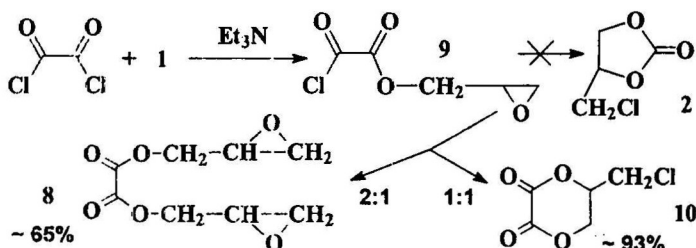


При анализе углеродных спектров обогащенного минорными компонентами маточного раствора после отделения основной массы (5), наряду с сигналами диоксоланонов (5) и (6), удастся обнаружить слабые сигналы, отвечающие структурному изомеру (7). Общее количество шестичленного продукта (7) не превышает 1%, что свидетельствует о высокой региоселективности обсуждаемой реакции и для замещенных глицидолов.

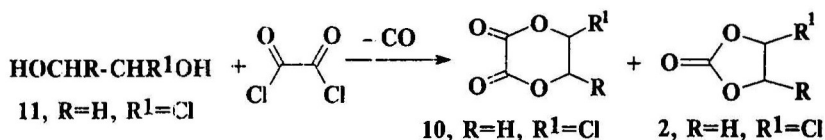
### 1.2. Взаимодействие глицидола с оксалилхлоридом.

Взаимодействие оксалилхлорида с двукратным избытком глицидола в присутствии двух эквивалентов триэтиламина привело к образованию кристаллического диглицидилоксалата (8) с выходом  $\approx 65\%$ . Изменение соотношения реагентов (оксалилхлорид : глицидол :  $\text{Et}_3\text{N}$  = 1 : 1 : 1) приводит к образованию промежуточного глицидилхлороксалата (9), который при непродолжительном

кипячении в бензоле дает 5-хлорметил-1,4-диоксан-2,3-дион (10) с выходом, близким к количественному:



Ранее при получении циклических оксалатов, подобных (10), исходили из 1,2-диолов и оксалилхлорида, причем взаимодействие сопровождалось экстраузией CO и приводило к смеси 6-членных оксалатов и 5-членных карбонатов:

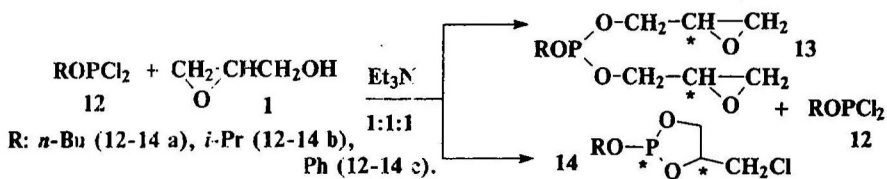


Мы провели реакцию оксалилхлорида с 3-хлорпропандиолом (11), предшественником хлорметилоксалата (10). Реакция с диолом протекала не чисто, а целевой продукт (10) был загрязнен карбонатом (2), поэтому способ получения циклических оксалатов из глицидола, предложенный нами, выглядит более приемлемым.

## 2. Фосфорсодержащие 1,3,2-диоксагетероциклы.

### 2.1. Взаимодействие глицидола с дихлорфосфитами.

Взаимодействием эквимольных количеств *n*-бутилдихлорфосфита (12а) с глицидолом (1) в присутствии Et<sub>3</sub>N удается получить 2-*n*-бутокси-4-хлорметил-1,3,2-диоксафосфатан (14а) и *n*-бутилдиглицидилфосфит (13а) в виде смеси в соотношении 1 : 1,7. Кроме того, в спектрах ЯМР <sup>31</sup>P холодных реакционных смесей оставался исходный не прореагировавший дихлорфосфит (12):

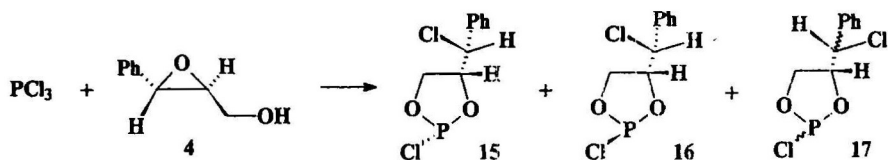


Соединения (13а-с) и (14а-с) были получены нами встречным синтезом из глицидола (1) или 3-хлор-1,2-пропандиола (11).

Ранее считалось, что изменение соотношения реагентов и условий реакции глицидола с активным дихлоридом целенаправленно приводит (по крайней мере, преимущественно) либо к линейным диглицидилпроизводным, либо к 4-хлорметил-1,3-диоксациклопентанам, содержащим 2-карбо- или 2-гетероатомный фрагмент. В случае взаимодействия глицидола с дихлорфосфитам при эквимолярном соотношении оба направления реализуются одновременно.

## 2.2. Взаимодействие глицидолов с треххлористым фосфором.

Ранее на примере реакции (S)-глицидола и  $\text{PCl}_3$  было показано, что взаимодействие происходит не только регио-, но и стереоселективно (было сделано предположение, что конфигурация С-2-атома исходного эпокси спирта сохраняется). С целью изучения стереохимических особенностей процесса циклизации не только при С-2, но и при С-3-атоме исходного глицидола, мы выбрали 2,3-эпокси спирт, обладающий центром хиральности и С-3-атоме - нерацемический эпоксикоричный спирт (4), который был получен нами из коричневого спирта методом энантиоселективного эпоксидирования по Шарплессу. Реакция эпоксикоричного спирта с  $\text{PCl}_3$  привела к образованию трех продуктов (15-17) в соотношении 1 : 2.4 : 3.4, которые были выделены в виде смеси и охарактеризованы методами ПМР, ЯМР  $^{13}\text{C}$  и  $^{31}\text{P}$ -спектроскопии.

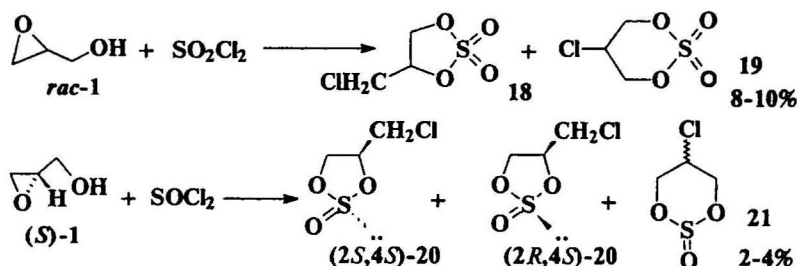


## 3. Серусодержащие 1,3,2-диоксahетероцикланы.

### 3.1. Взаимодействие глицидолов с оксихлоридами серы.

В результате реакций оксихлоридов серы с глицидолом получают наряду

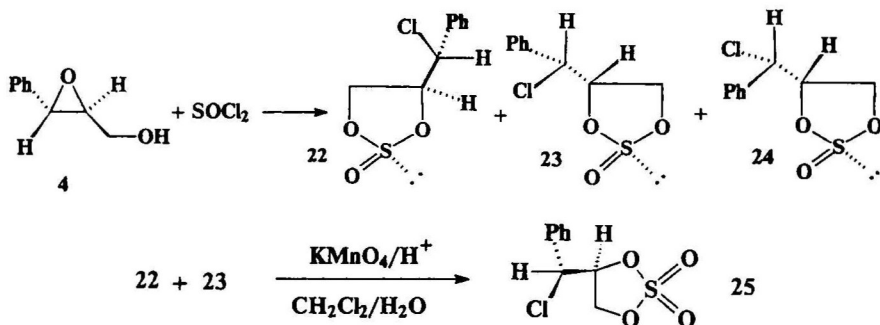
с 5-членными сульфитами и сульфатами также и 6-членные региоизомеры:



Содержание примесных 6-членных продуктов в случае хлористого тионила не превышает 2-4%, а в случае хлористого сульфурла - 8-10% в реакционных смесях. Нам удалось повысить выход циклических сульфитов до 90%, а циклических сульфатов до 50% с использованием специально разработанных методик смешивания реагентов.

Каждый из диастереомерных *цис*- и *транс*-сульфитов (20), полученных при взаимодействии нерацемического (S)-глицидола с хлористым тионилем, был выделен методом колоночной хроматографии в индивидуальном виде и охарактеризован методами ПМР и ЯМР  $^{13}\text{C}$ -спектроскопии. Кроме того, хроматографически был установлен энантиомерный состав, который совпадал с *ее*  $\approx 90\%$  исходного (S)-глицидола. Таким образом, подтвердилось предположение о том, что взаимодействие 2,3-эпоксиспирта с  $\text{SOCl}_2$  происходит стереоселективно при С-2 атоме глицидола.

С целью изучения стереохимии процесса при С-3-атоме глицидола, мы провели взаимодействие тионилхлорида с замещенным в третьем положении эпоксиспиртом, (2S,3S)-эпоксикоричным спиртом (4).



Реакция глицидола (4) привела к образованию трех диастереомеров (22-24), каждый из которых был выделен в индивидуальном виде и охарактеризован методами ПМР, ЯМР  $^{13}\text{C}$ , ИК-спектроскопии. А для кристаллического *цис*-сульфита (22), также как и для сульфата (25), полученного окислением смеси сульфитов (22-24), на основе данных РСА была установлена абсолютная конфигурация. Так же, как и в случае реакции (2*S*,3*S*)-эпоксикоричного спирта (4) с фосгеном, при взаимодействии глицидола (4) <sup>z</sup>

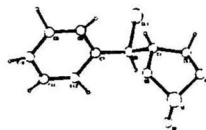


РИС. 2. Геометрия соединения (22)

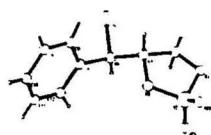


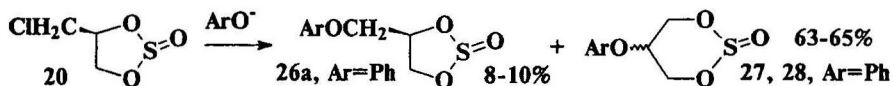
РИС. 3. Геометрия соединения (25)

абсолютной конфигурации атома С-2 исходного эпoxиспирта в конечном гетероцикле (атом С-4). Взаимодействие  $\text{SOCl}_2$  с глицидолами, обладающими центром хиральности и при атоме С-3 протекает стереоселективно, приводя с большим преимуществом к продуктам с инверсной конфигурацией этого центра, оказывающегося

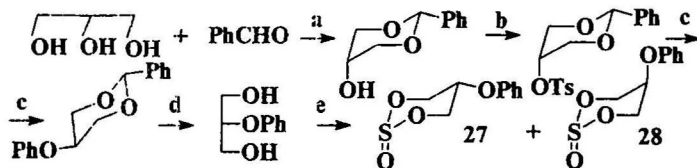
экзоциклическим в конечном продукте.

### 3.2. Трансформации циклических сульфитов: 2-оксо-4-хлорметил-1,3,2-диоксатиоланы в роли синтетических эквивалентов эпихлоргидрина.

Полученные нами из хлористого тионила и глицидола циклические хлорметилсульфиты, 2-оксо-4-хлорметил-1,3,2-диоксатиоланы (2*S*,4*S*)-(20) и (2*R*,4*S*)-(20), можно рассматривать как синтетические эквиваленты скалемического эпихлоргидрина, широко востребованного в практике органического синтеза соединения. Но на самом деле применение 2-оксо-4-хлорметил-1,3,2-диоксатиоланов (20) было ограничено по причине приписываемого хлорметилсульфитам (20) аномального поведения в реакциях с нуклеофилами. Ранее было показано (D. Ben-Ishay, *J. Org. Chem.*, 1958, 23, 2013), что замещение атома хлора в хлорметилсульфитах (20) при взаимодействии с нуклеофилами фенокисильного ряда сопровождается перегруппировкой и образованием в основном ахиральных шестичленных сульфитов (27, 28):



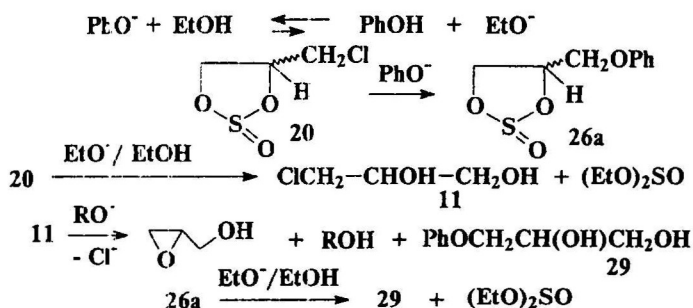
Мы синтезировали шестичленные *цис*- и *транс*-сульфиты (27) и (28) по схеме:



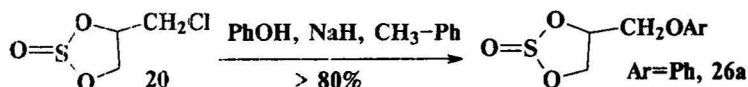
a)  $\text{H}^+$ ,  $-\text{H}_2\text{O}$ ; b)  $\text{TsCl}$ ,  $\text{Py}$ ; c)  $\text{PhOH}$ ,  $\text{KOH}/\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; d)  $\text{H}^+$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ; e)  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Каждый из диастереомерных *цис*- и *транс*-сульфитов (27, 28) был выделен методом колоночной хроматографии в индивидуальном виде и охарактеризован на основе данных РСА и ЯМР-спектроскопии.

При точном воспроизведении условий реакции, приведенных в работе Ben-Ishay, то есть в процессе взаимодействия смеси диастереомеров (20) с фенолятом натрия в абсолютном этаноле, симметричные диоксатианы (27, 28) нами вообще не были обнаружены. Основным выделенным веществом ( $\approx 45\%$ ) явился 3-феноксипропан-1,2-диол (29). Очевидно, что условия реакции, избранные в обсуждаемой статье, предполагают одновременное наличие в реакционной среде по меньшей мере двух нуклеофилов,  $\text{PhO}^-$  и  $\text{EtO}^-$ . Мы не ставили своей задачей детальное исследование всех реакций, протекающих в подобных условиях. Однако набор идентифицированных продуктов позволяет предположить, что в процессе реакции в этаноле реализуется следующая схема взаимодействий:

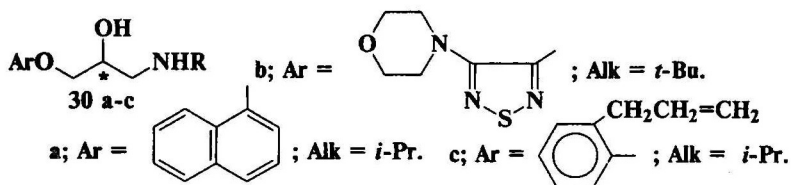


Во избежание отмеченных осложнений мы провели взаимодействие хлор-метилсульфитов (20) с фенолятом натрия не в этаноле, а в толуоле:



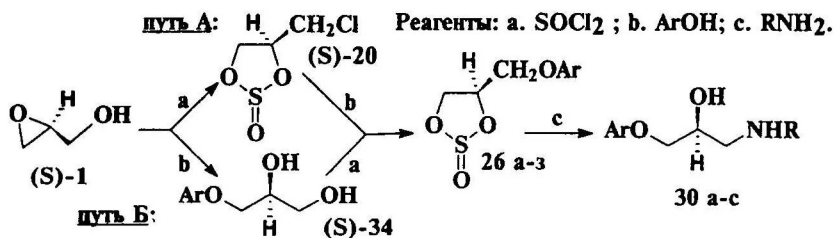
Единственными выделенными продуктами были арилоксиметилсульфиты (26a).

Следует отметить, что циклические арилоксиметилсульфиты, подобные соединению (26a), в последнее время все чаще используются в синтезе различных хиральных соединений, имеющих C<sub>3</sub>-скелет в своем составе, среди которых есть и биологически активные соединения, включая нерацемические β-адреноблокаторы (БАБ) (30). Такие БАБ, как пропранолол (30a), тимолол (30b), альпренолол (30c) широко используются в терапии сосудистых патологий:

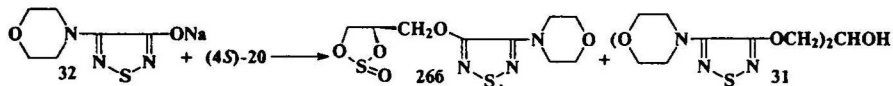


Из двух энантиомеров пропаноламинов (30) полезную физиологическую активность проявляет, как правило, (*S*)-изомер.

Мы изучили возможность оригинального синтеза нерацемических БАБ (*S*)-(30 a-c) из (*S*)-глицидола (*S*)-(1) с использованием циклических сульфитов (26) в качестве ключевых интермедиатов:



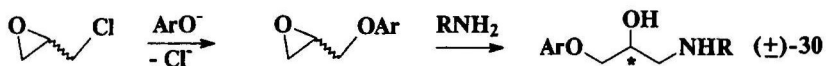
В рамках обсуждаемой схемы получение арилоксиметилсульфитов (26) может быть осуществлено двумя путями. Во-первых, путем замещения атома хлора в хлорметилсульфитах (20) (путь А). Во-вторых, альтернативно циклические арилоксиметилсульфиты (26) были получены нами также встречным синтезом из арилоксипропандиолов (34) (путь Б). Замещение атома хлора в хлорметилсульфитах (20) проходило гладко в соответствии со схемой, за исключением триадиолсодержащего сульфита (266):



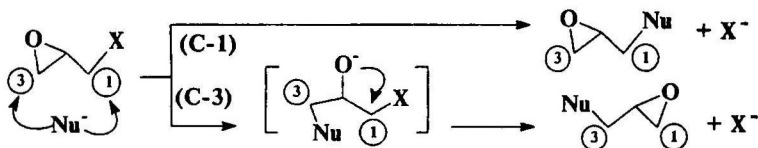


Получение сульфита (266) сопровождалось образованием продукта двойного нуклеофильного замещения (31). Образование продукта (31), вероятно, было вызвано тем, что для данного нуклеофила стадию замещения атома хлора в хлорметилсульфитах (20) мы проводили не в толуоле, как обычно, а в ДМФА из-за низкой растворимости 3-морфолино-4-окси-1,2,5-тиадиазолята натрия (32) в толуоле.

Образование продуктов двойного нуклеофильного замещения, подобных соединению (31), также сопровождается взаимодействием нуклеофилов с эпихлоргидрином, который используется при получении рацемических БАБ. Способ промышленного производства рацемических БАБ заключается в получении глицидиларилловых эфиров из эпихлоргидрина и последующего раскрытия оксиранового цикла первичным амином:



К сожалению эта схема утрачивает достоинства простоты и экономичности при переходе к скалемическим продуктам. Во-первых, энантиочистый эпихлоргидрин не является ни дешевым, ни легко доступным соединением.



Во-вторых, известно, что взаимодействие С-1 активированных 2,3-эпоксипропанов с нуклеофилами осуществляется по двум направлениям: наряду с нормальной атакой на С-1, осуществляется атака на С-3 с раскрытием и последующей регенерацией оксиранового цикла. Конфигурация хирального атома С-2 в конечных продуктах, образованных по разным механизмам, оказывается противоположной. Следовательно, одновременная реализация обоих направлений приводит к частичной рацемизации.

Напротив, нуклеофильное замещение арилоксианионами атома хлора в хлорметилсульфитах (20) происходит преимущественно (если не исключительно) путем нормальной атаки экзоциклического атома углерода. Об этом свидетельствует конфигурация конечных БАБ (30). Таким образом, замена эпихлоргидрина

на сульфит (20) перекрывает по меньшей мере один из имеющихся каналов рацемизации конечных скалемических продуктов (30).

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Взаимодействие 2,3-эпоксиспиртов с фосгеном протекает вне зависимости от условий реакции и соотношения реагентов с участием только одной гидроксильной группы с последующим внутримолекулярным раскрытием эпоксидного кольца, хемоселективно приводя к 1,3-диоксолан-2-энам (циклическим карбонатам).

2. Реакция глицидола с алкилдихлорфосфитами при эквимольном соотношении протекает одновременно как с участием двух гидроксильных групп двух различных молекул глицидола, так и с участием одной гидроксильной группы с последующим внутримолекулярным раскрытием эпоксидного кольца, что приводит к смеси диглицидилфосфитов и 1,3,2-диоксафосфоланов.

3. При внутримолекулярном раскрытии оксиранового цикла 2,3-эпоксиспиртов геминальными дихлоридами преимущественно образуются 5-членные диоксацикланы, что формально является результатом атаки атомом Cl терминального атома углерода. Образование изомерных 6-членных аддуктов, образующихся при атаке атомом Cl атома C-2 эпоксиспирта, не превышает 3-10%.

4. Взаимодействие 2,3-эпоксиспиртов с геминальными дихлоридами протекает стереоселективно со строгим сохранением конфигурации C-2 атома и с преимущественным обращением конфигурации C-3 исходных спиртов, обладающих центром хиральности при терминальном атоме углерода.

5. Продукты взаимодействия глицидола с  $\text{SOCl}_2$  - 2-окс-4-хлорметил-1,3,2-диоксатиоланы, - в реакциях с нуклесфилами феноксильного ряда образуют продукты замещения атома хлора в хлорметильном заместителе с сохранением тиоланового цикла.

6. Найден новый универсальный способ синтетического применения 2,3-эпоксиспиртов. В частности, разработаны новые методы синтеза замещенных циклических карбонатов, оксалатов, фосфитов, сульфитов и сульфатов.

7. Предложена новая схема синтеза нерацемических  $\beta$ -адреноблокаторов, принадлежащих к ряду 3-арилокси-1-алкиламинопропан-2-олов. Новым способом получены (S)-пропранолол, (S)-альпренолол и (S)-тимолэл.

**Основные результаты диссертации изложены в следующих работах:**

1. Бредихина З. А., Бредихин А. А., Пашагин А. В. Реакция глицидолов с геминальными хлоридами - новый путь к 1,3-диоксацикланам с 2-карбо-и гетероатомным фрагментом. Международная научная конференция "Органический синтез и комбинаторная химия" Тезисы: - Москва, Звенигород, 4-7 марта, 1999, Л-4.
2. Бредихина З. А., Пашагин А. В., Бредихин А. А. Циклические сульфиты - ключевые интермедиаты в синтезе нерацемических  $\beta$ -адреноблокаторов из (S)-глицидолов. XX Всероссийская конференция по химии и технологии органических соединений серы. Тезисы: - Казань, 18-23 октября, 1999, С. 204.
3. А. А. Бредихин, А. В. Пашагин, Е. И. Струнская, А. Т. Губайдуллин, И. А. Литвинов, З. А. Бредихина. Новая реакция глицидолов с оксалилхлоридом и фосгеном - путь к циклическим сложным эфирам. // Изв. АН, Сер. хим. - 1999 - N.11. - С. 2110-2114.
4. Bredikhin A. A., Lazarev S. N., Pashagin A. V., Bredikhina Z. A. Cyclic (4S)-chloromethyl sulfite and sulfate derivatives of (S)-glycidol as valuable synthetic equivalents of scalemic epichlorohydrin. // Mendeleev Commun. - 1999. - V. 9, N. 6. - P. 236-238.
5. Бредихина З. А., Пашагин А. В., Бредихин А. А. Взаимодействие 4-хлорметил-2-оксо-1,3,2-диоксолиоланов с фенолятом натрия. Повторное исследование. // Изв. АН. Сер. хим. - 2000. - N.10. - С. 1774-1777.
6. А. А. Бредихин, А. В. Пашагин, З. А. Бредихина, С. Н. Лазарев, А. Т. Губайдуллин, И. А. Литвинов. Новый способ синтеза циклических сульфитов и сульфатов взаимодействием оксилоридов серы с глицидолами. // Изв. АН, Сер. хим. - 2000 - N.11. - С. 1586 - 1593.



Издательство «Экоцентр»  
Без объявл. – 2000  
Лицензия № 0307 от 8.06.2000

---

Отпечатано с готового оригинал-макета. Печать RISO.

Бумага офсет № 1. Формат 60\*84 1/16.

Объем 1,0 п.л. Тираж 100 экз. Заказ 14.

---

Отпечатано на полиграфическом участке издательства «Экоцентр»,  
г. Казань, ул. К. Маркса, 70.